Aus dem pharmakologischen Institut Würzburg.

Zur physiologischen Wirkung

der

Monobromessigsäure

auf quergestreifte Muskulatur.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Siegfried Loeb

cand. med.

aus Darmstadt.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

WÜRZBURG.

Paul Scheiner's Buchdruckerei (Dominikanergasse 6).

1899.

Referent: Herr Professor Dr. Kunkel.

Bei der Untersuchung einer Reihe von halogensubstituierten Säuren fand *Pohl* (Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakolog. B. XXIV. p. 142), dass einige Verbindungen eine ganz eigenartige Muskelwirkung hervorrufen; und zwar waren das die Monochlor-, Dichlor- und Monobromessigsäure. Da bei *Pohls* Versuchen die Monobromessigsäure am gleichmässigsten und constantesten die von ihm beobachteten Erscheinungen zeigte, so hat er auch ihr sein Hauptinteresse zugewandt. Bei den nachfolgenden Versuchen soll deshalb auch vor allem die Wirkung dieser Säure studiert werden, um in erster Linie die Richtigkeit der Beobachtungen *Pohls* durch die gleiche Anordnung der Experimente zu erproben, dann aber auch um durch neue Versuchsanordnungen einen kleinen Beitrag zu diesen für die Muskelphysiologie so wichtigen Erscheinungen zu liefern.

Die Haupterscheinung des Vergiftungsbildes besteht darin, dass bei einem Frosch, der mit Monobromessigsäure vergiftet ist, bei noch schlagendem Herzen, sich ein vollständiger Streckkrampf der hinteren Extremitäten ausbildet. *Pohl* hat aus einer Reihe

von Versuchen, die er logisch auseinander hervorgehen lässt, eine Erklärung dieser Wirkungsweise der Monobromessigsäure gegeben; und im Wesentlichen den Gedankengang *Pohls* einhaltend soll auch im Folgenden an der Hand der einzelnen Versuche eine Erklärung für die eigenartigen Vorgänge, welche die Monobromessigsäure an den Muskeln hervorruft, entwickelt werden.

Um die Haupterscheinungen des Vergiftungsbildes zu beobachten, wurden einem Frosch 0,05 g Monobromessigsäure, und zwar, wie auch bei sämmtlichen folgenden Versuchen, das genau neutrale Natronsalz der Säure, unter die Rückenhaut eingespritzt. Anfangs machte das Tier sehr lebhafte Bewegungen. Aber bald wurden in der Muskulatur der Oberschenkel fibrilläre Zuckungen sichtbar, die sich langsam weiter nach unten erstreckten und auch Unterschenkel und Füsse ergriffen. Allmählich wurden die hinteren Extremitäten mehr und mehr starr und gingen schliesslich 25 Minuten nach der Injektion in vollständigen Streckkrampf über. Die vorderen Extremitäten waren dagegen jetzt noch in ihren Bewegungen völlig unbehindert. Der Frosch konnte sich also noch allein mit Hülfe der vorderen Extremitäten weiter bewegen, während er die hinteren leblos ausgestreckt nachschleifte.

1½ Stunde nach der Injektion konnte sich das Tier nicht mehr vorwärts bewegen, zog aber die vorderen Extremitäten, so oft man versuchte sie passiv in Streckstellung zu bringen, immer wieder bei. Nach zwei Stunden ging der Frosch zu Grunde;

dabei waren die hinteren Extremitäten in Streck-, die vorderen in Beugekrampf. Auch die übrige Körpermuskulatur war in deutliche Starre übergegangen.

Diese an und für sich schon sehr merkwürdige Erscheinung gewinnt noch bedeutend an Interesse bei der Erklärung der Wirkungsweise des Giftes. Zuerst hat *Pohl* die Frage aufgeworfen: Wirkt die Monobromessigsäure central oder peripher? Der erste Versuch um das zu beobachten, der genau nach *Pohls* Anweisungen angestellt wurde, ergab Folgendes:

Einem Frosch wurde die Arteria ischiadica dextra ligiert und die Muskulatur in der Mitte des Oberschenkels umbunden, so dass nur noch der Nervus ischiadicus Centrum und Peripherie verband. Dann wurden dem Tiere 0,05 g Monobromessigsäure injiciert. 65 Minuten nach der Injektion war die Starre an der linken hinteren Extremität ad maximum ausgebildet, während an der rechten alle Gelenke frei beweglich waren.

Schon daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Wirkung der Monobromessigsäure peripher sein muss, das heisst, dass die Monobromessigsäure die Muskeln selbst durchspülen muss, wenn die gewollte Wirkung eintreten soll.

Dieser so einfach erbrachte Beweis wurde nun durch eine Reihe anderer Versuchsanordnungen noch weiter zu stützen gesucht.

Einem Frosch wurde mit einem Scheerenschlag der Kopf abgeschnitten und das Rückenmark durch einen in den Rückenmarkskanal eingestossenen Metalldorn zerstört. Dann wurde dem Tier eine Canüle

in die Aorta descendens eingebunden und durch dieselbe nach und nach 14 ccm einer $^1/_{10}$ Normalmonobromessigsäurelösung injiciert, die durch die hauptrückführende Vene an der Bauchwand wieder abfloss. Zuerst zeigten sich an den unteren Extremitäten schwache fibrilläre Zuckungen, die bald an Stärke zunahmen und dann wieder schwächer werdend dadurch aufhörten, dass die Extremitäten in vollständige Starre übergingen. Jeder einzelne Muskel trat dabei plastisch unter der Haut hervor. Am blossgelegten Herzen arbeitete der Vorhof noch weiter. Der Ventrikel stand in Diastole still. Allmählich erholte sich jedoch auch der Ventrikel langsam wieder und machte nach 10 Minuten normalkräftige Contraktionen. Schliesslich erfolgte dann Stillstand in Systole.

Aus diesem Versuch geht mit absoluter Klarheit hervor, dass auch nach vollständiger Ausschaltung des Centralnervensystems die charakteristische Wirkung der Monobromessigsäure deutlich zum Ausdruck kommt. Auf die Erscheinung der fibrillären Zukungen und auf ihre Bedeutung für die Erklärung der Wirkungsweise der Monobromessigsäure werden wir später noch eingehender zurückzukommen haben.

Um schliesslich die Monobromessigsäure direkt auf einen peripheren Nerv wirken zu lassen, wurde noch folgender Versuch angestellt, der aber nur das nach dem Obigen erwartete Resultat ergab, also negativ ausfiel.

Von den beiden hinteren Extremitäten eines Frosches wurden Nervmuskelpräparate so hergestellt, dass oberhalb des Kniegelenkes die ganze Extremität

mit Ausnahme des Nervus ischiadicus durchtrennt wurde. Der Nerv wurde noch bis in die Bauchhöhle hinein präpariert und erst dort durchschnitten. Nun wurde der Nerv des einen Präparates in $^1/_{10}$ Normalmonobromessigsäurelösung gelegt, gleichzeitig der Nerv des anderen zur Controlle in physiologische Kochsalzlösung. Beide Präparate reagierten auf einen elektrischen Reiz vollständig gleichmässig. Auch $1^1/_2$ Stunden nach dem Einlegen war keine Verschiedenheit in der Reaktion oder der sonstigen Beschaffenheit der Präparate zu erkennen.

An dieser Stelle mag jetzt noch folgender Versuch eingereiht werden, der angestellt wurde um zu sehen, ob das durch die Monobromessigsäure veränderte Blut als solches irgend eine Rolle bei dem Zustandekommen der Muskelstarre spiele.

Einem enthaupteten Frosch wurde nach Zerstörung des Centralnervensystems eine Canüle in die Aorta descendens eingebunden. Nach Abklemmung der Arteria iliaca communis sinistra wurde die Art. iliac. comm. dextr. mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült, um das Blut aus der rechten unteren Extremität heraus zu schwemmen; dann wurde die Klemme entfernt, und durch die Aorta descendenz in beide Extremitäten gleichzeitig Monobromessigsäure eingeleitet, Nach einiger Zeit machten sich zuerst am Muscul. gastrocnemius der rechten Extremität fibrilläre Zuckungen bemerkbar, die an Intensität zunahmen und sich auch auf den Muscul. vastus und schliesslich auf die gesammte Muskulatur der Extremität erstreckten.

Merklich später liessen sich diese Erscheinungen an der Muskulatur der linken Extremität beobachten. Auf elektrische Reizung der Nervi ischiadici reagierten beide Extremitäten ziemlich lebhaft. Wie in der rechten, mit der physiologischen Kochsalzlösung ausgewaschenen Extremität, zuerst die fibrillären Zuckungen eingetreten waren, trat auch dort zuerst die Starre ein. Erst nachdem diese Extremität vollständig in Streckkrampf versetzt war, begannen die Gelenke auch des anderen Beines zu federn, das heisst den passiven Bewegungen einen immer grösseren Widerstand entgegen zu setzen, um allmählich auch in vollständige Streckstellung über zu gehen.

Aus diesem Versuch darf man nun mit Sicherheit den Schluss ziehen, dass die durch die Monobromessigsäure veränderten Blutbestandteile als solche, oder als Beimengung zu dem Gifte für das Zustandekommen der Wirkung von gar keiner Bedeutung sind. Es ist wohl bei diesem Versuch einzig und allein die vollständige und gleichmässige Starre in den beiden Extremitäten als Endresultat zu betrachten, während der Zeitunterschied in dem Eintritt der Wirkung aus irgend einer Zufälligkeit zu erklären sein dürfte. Vielleicht hatte sich in der nicht mit Kochsalzlösung durchspülten Extremität ein Thrombus gebildet, der dem Durchströmen der Monobromessigsäure Widerstand entgegensetzte, oder die Erregbarkeit der Muskulatur war durch die im Blut angehäuften Ermüdungsstoffe herabgesetzt, oder was vielleicht noch das Nächstliegende sein dürfte; nach der langen Abklemmung der Arterie bedurfte es erst

einiger Zeit, bis sich die Cirkulation herstellen konnte.

Nachdem also festgestellt ist, dass der Muskel selbst von dem Gifte durchströmt werden muss, liegt selbstverständlich die Frage nah, an welchem Teil des peripheren Nervmuskelapparates die Monobromessigsäure zur Wirkung gelangt.

Pohl hat zur Lösung dieser Frage zuerst Versuche am curaresierten Tier gemacht, und es ergab sich dabei das merkwürdige Resultat, dass bei diesen Tieren zunächst nach der Monobromessigsäureinjektion keine Starre eintrat. Auch wir haben bei zahlreichen gleichartigen Versuchen stets dasselbe Resultat erhalten.

Jetzt beobachtete *Pohl* eine höchst eigentümliche Erscheinung, die für die Erklärung des Zustandekommens der charakteristischen Wirkung der Monobromessigsäure von der grössten Bedeutung ist. Faradisiert man nämlich an dem mit Monobromessigsäure vergifteten, curaresierten Frosche, bei dem also keine Starre aufgetreten ist, die Muskulatur direkt, so bekommt man in kürzester Zeit die typische Wirkung der Monobromessigsäure. Von den verschiedenen Versuchen der Art, die alle in der Hauptsache gleichartig verliefen, soll hier nur einer als Beispiel beschrieben werden:

Einem curaresierten Frosche wurde, nachdem wenige Minuten nach der Curareinjektion eine Aufhebung sämmtlicher Reflexe eingetreten war, 0,05 g Monobromessigsäure injiciert. 1½ Stunden nach der Monobromessigsäureinjektion zeigte das Tier ausser

den durch das Curare bedingten Erscheinungen keine Veränderung. Der blossgelegte Nervus ischiadicus war elektrisch nicht erregbar. Nun wurde die Muskulatur der rechten unteren Extremität ziemlich schwach faradisiert, und in kurzer Zeit trat vollständige Starre der Gelenke in äusserster Streckstellung ein. Die andere nicht faradisierte linke Extremität hatte ihre vorherige Beweglichkeit beibehalten.

An diesen Versuch möge sich nun noch gleich folgender, der einem ähnlichen bei *Pohl* entspricht, anreihen, um dann beide gemeinsam besprechen zu können.

Einem Frosche wurde der Nervus ischiadicus der rechten Extremität ungefähr im zweiten Drittel des Oberschenkels durchtrennt, so dass dadurch das Fussgelenk gelähmt wurde. Nach der Injektion von 0,05 g Monobromessigsäure trat in gleicher Weise wie auch sonst die Starre an allen Gelenken der hinteren Extremitäten ein, mit Ausnahme des rechten Fussgelenkes, das vollständig beweglich blieb. Nun wurde der Muskulus gastrocnemius der betreffenden Extremität direkt durch den elektrischen Strom zur Kontraktion gebracht und ging in wenigen Minuten in völlige Dauerkontraktion über, mit derselben Versteifung des Fussgelenkes wie an der anderen Extremität.

Die beiden letzten Versuche haben also jetzt wieder genau dasselbe Resultat ergeben, wie die von *Pohl* und berechtigen uns daher den gleichen Schluss daraus zu ziehen.

Bei dem vorletzten Versuche sind durch das Curare die intermuskulären Enden der motorischen Nerven gelähmt; bei dem letzten Versuche ist durch die Durchtrennung des Nervus ischiadicus auch jede willkürliche oder reflektorische Contraktion der betreffenden Muskelpartieen unmöglich gemacht. Wenn es uns nun gelingt, bei den beiden Versuchen in kürzester Zeit die Muskeln durch direkte Reizung mit dem elektrischen Strom, in den für die Wirkung der Monobromessigsäure charakteristischen Zustand zu bringen, so können wir uns diese Erscheinung nur wie folgt erklären:

Die durch die Monobromessigsäure bedingte Muskelveränderung muss auch vor dem Eintritt der Starre vorhanden gewesen sein. Sie allein jedoch bedingt noch nicht die Wirkung, sondern es bedarf dazu eines auslösenden Impulses, der in der Kontraktion der Muskeln selbst gegeben ist. Der mit Monobromessigsäure vergiftete Muskel reagiert also auf Kontraktionen in der Weise abnorm, dass er die Fähigkeit wieder zu erschlaffen verliert und in Dauerkontraktion verharrt.

Die Gesammterscheinungen, welche die Monobromessigsäure hervorbringt, seien nun an der Hand eines combinierten Versuches nochmals vorgeführt.

Bei einem Frosche wurde durch Curarevergiftung jede willkürliche und reflektorische Kontraktionsfähigkeit der Muskulatur ausgeschaltet. Dann wurde die Arteria femoralis dextra unterbunden, um so die Cirkulation in der rechten hinteren Extremität aufzuheben. Der Frosch bekam jetzt 0,05 gr Monobromessigsäure in den Rückenlymphsack injiciert, die nach

der obigen Erklärung die Muskulatur der linken hinteren Extremität verändern mussten, während die der rechten Extremität vollständig normal zu erwarten war, da ja an letztere das Gift nicht gelangen konnte. Um das zu zeigen wurden die Musculi gastrocnemis der beiden Extremitäten gleichmässig mit dem elektrischen Strom zur Kontraktion gebracht, und das erwartete Resultat trat in aller Kürze ein. Der durch die direkte Einwirkung der Monobromessigsäure veränderte Muskel des linken Beines reagierte auf die Kontraktionen so, dass er in kurzer Zeit in Dauerkontraktion, erkenntlich an der vollständigen Versteifung des Fussgelenkes, verharrte. Das rechte Fussgelenk, dessen Muskeln nicht in direkte Berührung mit der Monobromessigsäure gekommen waren, behielt seine physiologische Beweglichkeit.

Abgesehen von dem Endresultat der Einwirkung der Monobromessigsäure müssen wir noch kurz auf die fibrillären Zuckungen zurückkommen, die bei einem Teil der Versuche zur Beobachtung kamen. Wenn wir auf diese Erscheinungen hin uns die Versuche nochmals ansehen, so bemerken wir als deutlichen Unterschied, dass die Monobromessigsäure fibrilläre Zuckungen an den Muskeln der nicht curaresierten Tiere hervorrief, auch nach Zerstörung des Centralnervensystems, während bei den curaresierten Fröschen die fibrillären Zuckungen vollständig fehlten. Die Monobromessigsäure, oder besser, um es gerade für diese Erscheinung besonders zu betonen, das Natronsalz der Monobromessigsäure macht also die fibrillären Zuckungen von den Nervenendigungen

aus; denn sind diese durch das Curare gelähmt, so treten auch die fibrillären Zuckungen nicht auf. Die Bedeutung der fibrillären Zuckungen für das Zustandekommen der Starre bei einzelnen Versuchen ist jetzt, nachdem wir die Wirkungsweise der Monobromessigsäure kennen, auch vollständig klar. Sie ersetzen da, wo das Tier keine willkürlichen Bewegungen mehr machen kann diese, um so durch Kontraktion den Tetanus an den vergifteten Muskeln auszulösen.

Bei Warmblütern muss nach *Pohl* der Tod in aller Kürze durch Lähmung der Atmungsmuskulatur eintreten, während *Steinauer* (*Virchow*'s Archiv Bd. 59, pag. 65) durch seine Versuche dargethan zu haben glaubt, dass die Monobromessigsäure als heftig wirkendes Herzgift anzusehen sei.

Von den wenigen Versuchen, die wir an Warmblütern gemacht haben, seien hier in Kürze nur zwei Versuchsprotokolle aufgeführt, die vor Allem zeigen, wie schnell schon ganz kleine Mengen der Monobromessigsäure tötlich wirken, und die auch die charakteristische Wirkung des Giftes auf die quergestreifte Muskulatur deutlich erkennen lassen.

I. Versuch: Junge weisse Maus.

3 h 30. Injektion von 0,02 Monobromessigsäure auf 1 ccm Wasser unter die Rückenhaut.

3 h 35. Die Stichstelle blutet leicht. Das Tier macht sehr lebhafte Bewegungen.

3 h 38. Die Maus fällt auf die Seite und macht krampfhafte seltene Atembewegungen.

3h 40. Heftiger Schüttelkrampf. Fibrilläre Zuckungen im Schwanz und in den Extremitäten. Der Schwanz wird vollständig gestreckt.

3h 43. Exitus. Die Gelenke setzen passiven Bewegungen einen leichten Widerstand entgegen.

3h 46. Deutliche Starre der Gelenke.

3h 50. Vollständige Starre des ganzen Körpers. Das freigelegte Herz steht in Systole still und ist vollständig blutleer.

II. Versuch: Junge weisse Maus.

4h 25. Injektion von 0,005 g Monobromessigsäure auf 1 ccm Wasser. Einige Tropfen fliessen beim Herausziehen der Spritze wieder ab.

4h 30. Sehr lebhafte Bewegungen des Kopfes, der dabei fortgesetzt von den vorderen Extremitäten abgewischt wird (Speichelfluss?)

4h 35. Sehr lebhafte spontane Bewegungen.

4h 40. Atmung verlangsamt. Einige heftige Zuckungen durch den ganzen Körper. Die hinteren Extremitäten sind abduciert. Das Tier liegt auf dem Bauch und reagiert nicht mehr auf Kneifen. Keine Starre.

4h 43. Seltene krampfhafte Atemzüge.

4h 45. Das Tier versucht sich aufzurichten, es gelingt ihm aber nicht mehr. Fibrilläre Zuckungen in den hinteren Extremitäten. Exitus. Nirgends Starre.

4h 55. Deutliche Starre der Gelenke. Das freigelegte Herz steht in Systole still und ist vollständig blutleer.

Wenn auch bei den beiden letzten Versuchen die Herzerscheinungen übereinstimmend dasselbe Bild ergaben, so war es bei den Froschversuchen durchaus nicht möglich, die Wirkung der Monobromessigsäure auf die Herzmuskulatur unter gemeinsame Gesichtspunkte zu bringen. Selbstverständlich wurde bei jedem Versuch auf das Herz geachtet. Es ergab sich jedoch, dass der Stillstand des Herzens bald in Systole, bald wieder in Diastole erfolgte. Bei dem Versuch die Monobromessigsäure ganz direkt auf das Herz einwirken zu lassen, zeigte sich ebenso diese Unregelmässigkeit bei folgender Versuchsanordnung:

In die Aorta und in die untere Hohlvene eines isolierten, schlagenden Froschherzens wurden nach Unterbindung der anderen Gefässstämme Canülen eingebunden und unter mässigem Druck dem Herzen durch die Hohlvene Blut zugeführt, das es regelmässig und kräftig durch die Aorta weiter pumpte. Setzte man nun diesem Blut erst 25 und dann 50 Tropfen einer $^1/_{10}$ Normal-Monobromessigsäurelösung zu, so traten bald Störungen in der Regelmässigkeit der Kontraktionen auf, die schliesslich zum Stillstand des Herzens führten. Jedoch erfolgte auch hierbei einmal der Stillstand in Systole, bei einem anderen Versuch mit gleicher Versuchsanordnug wieder in Diastole, so dass also auch aus diesen Versuchen für eine specifische Wirkung der Monobromessigsäure auf das Herz nichts zu entnehmen war.

Vergleichen wir nun zum Schluss die Wirkung der Monobromessigsäure mit der Wirkung anderer Muskelgifte, so wird uns sofort klar, dass die phy-

siologische Wirkung der Monobromessigsäure principiell verschieden ist von der Wirkung des Curare, des Veratrins, Muscarins und Coffëins. Während nämlich bei sämmtlichen erwähnten Giften die chemischen und molekularen Veränderungen, die sie an den Muskeln oder dem Nervenapparat derselben hervorbringen als solche schon die physiologischen Eigenschaften der Muskeln zerstören, können die physiologischen Vorgänge, die in der Kontraktionsfähigkeit zum Ausdruck kommen, an den mit Monobromessigsäure vergifteten Muskeln in normaler Weise hervorgerufen werden. Ist aber der Muskel durch einen physiologischen Reiz zur Kontraktion gebracht, so ist die Monobromessigsäure gleichsam ein Hindernis für den Rückgang des Kontraktionszustandes, und so bedingt sie das Endergebnis der Vergiftung die Dauerkontraktion der Muskeln.

Nur anhangsweise sei noch erwähnt, dass auch bei einigen Versuchen mit Monochloressigsäure die typischen Vergiftungsbilder hervorgerufen werden konnten. Die officinelle Trichloressigsäure dagegen brachte, in so kleinen Mengen wie die Monobrom- und Monochloressigsäure angewandt, bei Fröschen gar keine Erscheinungen hervor. In bedeutend grösseren Mengen injiciert tötete sie die Frösche nach mehreren Stunden, ohne dass aber irgend welche Spur von Muskelstarre zu bemerken war.

Am Schlusse meiner Arbeit erfülle ich gerne die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Kunkel für die Zuweisung der Arbeit, für die vielfache Unterstützung und Anleitung, für das derselben entgegengebrachte Interesse, sowie für die freundliche Übernahme des Referates meinen ergebensten Dank auszusprechen. Auch Herrn Dr. Fessel, Assistent am pharmakol. Institut, danke ich bestens für die liebenswürdige Unterstützung bei meinen Versuchen.